

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
1 de Agosto de 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/059097 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 231/12, A61K 49/10

[ES/ES]; Calle Julian Camarillo, 35, E-28037 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00031

(72) Inventores; e

(22) Fecha de presentación internacional:
24 de Enero de 2002 (24.01.2002)

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **BALLES-TEROS GARCÍA**, Paloma [ES/ES]; Calle Julian Camarillo, 35, E-28037 Madrid (ES). **CERDÁN GARCÍA-ESTELLER**, Sebastián [ES/ES]; Calle Julian Camarillo, 35, E-28037 Madrid (ES).

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(74) Mandatario: **RIERA BLANCO**, Juan Carlos; Calle Doctor Fleming, 24, E-28036 Madrid (ES).

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200100167 25 de Enero de 2001 (25.01.2001) ES

(81) Estados designados (nacional): AE, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DZ, EC, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, YU, ZA.

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: NOVEL GD(III) LIGANDS WITH BI- AND BIS-AZOLIC STRUCTURES

(54) Título: NUEVOS LIGANDOS DE Gd(III) CON ESTRUCTURA BI-Y BIS-AZOLICA

(57) Abstract: The invention relates to 1) a compound having general formula A, wherein radicals R₁, R₂, R₃ and R₄ have the values that are universally known in the organic chemistry formulation, and which can be used in the preparation of chelates that are used as contrast agents in imaging diagnosis; 2) the compound in claim 1, wherein X in formula A is (CH₂)_n; 3) the compound in claim 2, wherein n is 0; 4) the compound in claim 2, wherein n is 1; 5) the compound in claim 1, wherein X in formula A is CH₂OCH₂; 6) the compound in claim 1, wherein X in formula A is CH₂NHCH₂; 7) a method for obtaining the general formula A compound from claim 1, which is characterised in that a biazole is made to react with 1,2-dibromoethane in the presence of BTBA and sodium hydroxide in order to obtain the corresponding alkyl derivative, which is subsequently made to react with methyl iminodiacetate, thereby synthesising the corresponding methyl derivative which in turn reacts with sodium hydroxide in the presence of water, in order to produce the desired sodium salt; 8) a method for obtaining the general formula A compound from claim 1, which is characterised in that two 1-chloroethyl-3,5-dimethylprazol molecules are made to react with paraformaldehyde in an acid medium and the reaction mixture is subsequently heated in the presence of chlorohydric acid in order to obtain the corresponding bispyrazole which, in turn, is made to react with methyl iminodiacetate in order to obtain the corresponding intermediary methyl compound, whose hydrolysis in a basic medium produces the desired sodium salt; 9) the complexes of the compounds in claim 1 with transition metals and lanthanides; 10) the complexes in claim 9, wherein the metal to be chelated is gadolinium; 11) the complexes in claim 9, wherein the metal to be chelated is dysprosium; 12) the clinical use in imaging diagnosis of the compounds in claim 1 and the corresponding complexes thereof.

(57) Resumen: Un compuesto de Formula General A donde los radicales R₁, R₂, R₃ y R₄, tienen los valores conocidos universalmente en la formulación de la química orgánica; que se puede emplear para la preparación de quelatos útiles como agentes de contraste en el diagnóstico por imagen. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X en la Fórmula A es (CH₂)_n. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde n es 0. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde n es 1. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X en la Fórmula A es CH₂NHCH₂. Un procedimiento de la Reivindicación 1, en donde X en la Fórmula general A, de la Reivindicación 1, que se caracteriza porque se hace reaccionar un biazol con 1,2-dibromoetano en presencia de BTBA e hidróxido de sodio, para obtener su correspondiente derivado alquilado, que posteriormente se hace reaccionar con iminodiacetato de metilo, sintetizando el correspondiente derivado metilado que a su vez reacciona con hidróxido sódico en presencia de agua, para conseguir la sal sódica deseada. Un procedimiento para la obtención del compuesto de Fórmula general A, de la Reivindicación 1, que se caracteriza porque se hace reaccionar dos moléculas de 1-cloroetil-3,5-dimetilprazol con paraformaldehído en medio ácido, calentándose a continuación la mezcla de reacción, en presencia de ácido clorhídrico, para obtener el correspondiente compuesto intermediario metilado, cuya hidrólisis en medio básico da la sal sódica deseada. Los complejos de los compuestos de la Reivindicación 9, en donde el metal a complejar es el Gadolinio. Los complejos de la Reivindicación 9, en donde el metal a complejar es el Disproso. La utilización clínica, de los compuestos de la Reivindicación 1 y sus correspondientes complejos, en el diagnóstico por imagen.

WO 02/059097 A1



(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional*

NUEVOS LIGANDOS DE Gd(III) CON ESTRUCTURA BI- Y BIS-AZOLICA

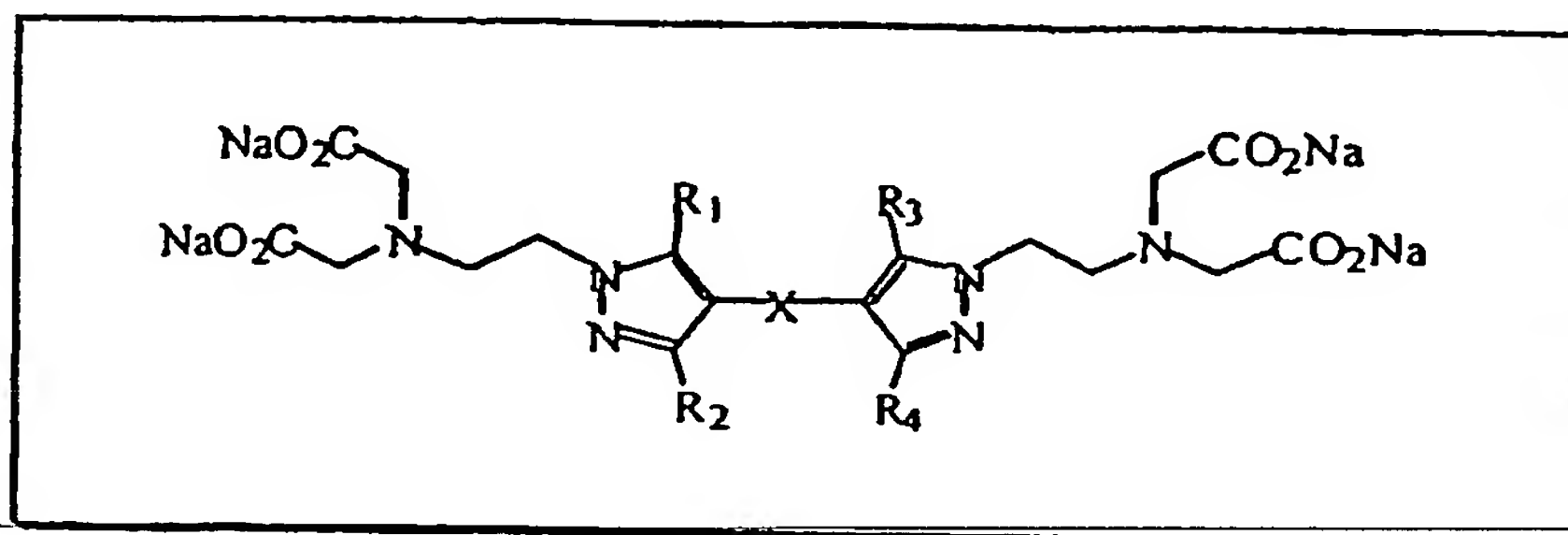
DESCRIPCION

5

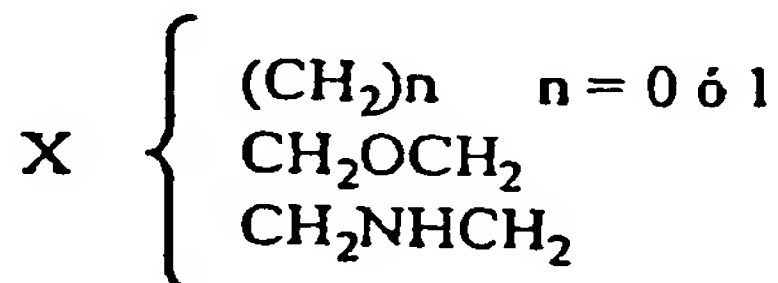
CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

Se propone la síntesis de complexonas de Fórmula General A, que
10 se indica a continuación,

15



20



25

Fórmula A

con el fin de obtener una nueva serie de agentes de contraste para Resonancia Magnética, con propiedades de relajación superiores a los actualmente disponibles en el mercado.

30

ESTADO DE LA TECNICA ANTERIOR

35

En la actualidad el contraste de la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) se induce, en un 90% de los casos, empleando quelatos de lantánidos. La mayoría de las estructuras de los ligandos utilizados contienen unidades de ácido aminoacético o de iminodiacético (complexonas).

HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

Hasta ahora se han sintetizado ligandos mixtos que incluyen grupos de iminodiacético y anillos azólicos (complexonas heterocíclicas), capaces de formar complejos tetradentados con Gd(III). Estos quelatos presentan propiedades de relajación análogas o superiores a los complejos comerciales que se emplean actualmente como agentes de contraste en imagen diagnóstica.

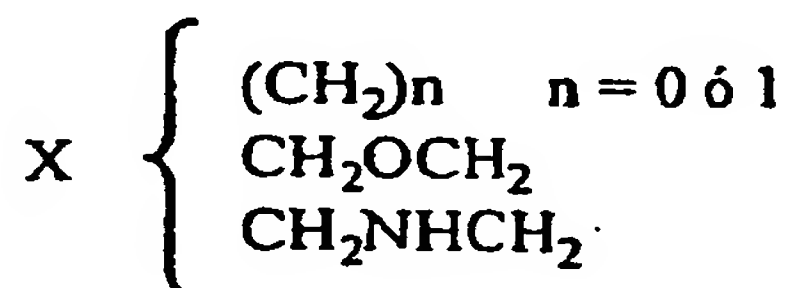
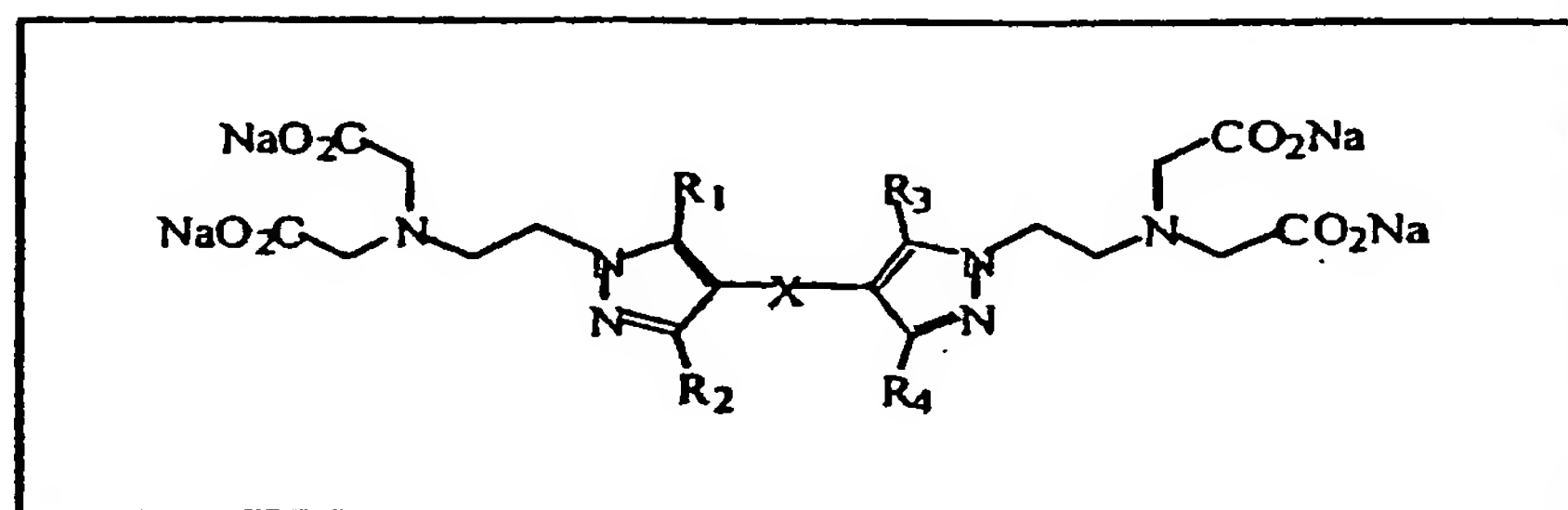
Sin embargo, la constante de estabilidad para Gd(III) en los compuestos estudiados hasta el momento, no es lo suficientemente alta como para permitir su utilización en clínica. Por esta razón, pensamos que la introducción de nuevos sitios de complejación permitiría superar este inconveniente, obteniéndose una nueva serie de agentes de contraste cuya eficacia debería ser mayor a los actualmente disponibles. Este hecho permitiría reducir la dosis de agente de contraste administrada manteniendo la intensidad final del contraste obtenido.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Dentro de esta nueva línea se propone la síntesis de complexonas que tienen de fórmula general la Fórmula A que se indica a continuación,

20

25



30

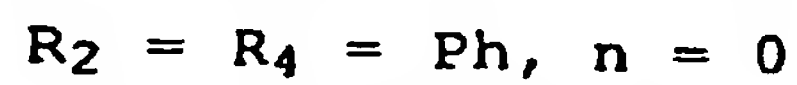
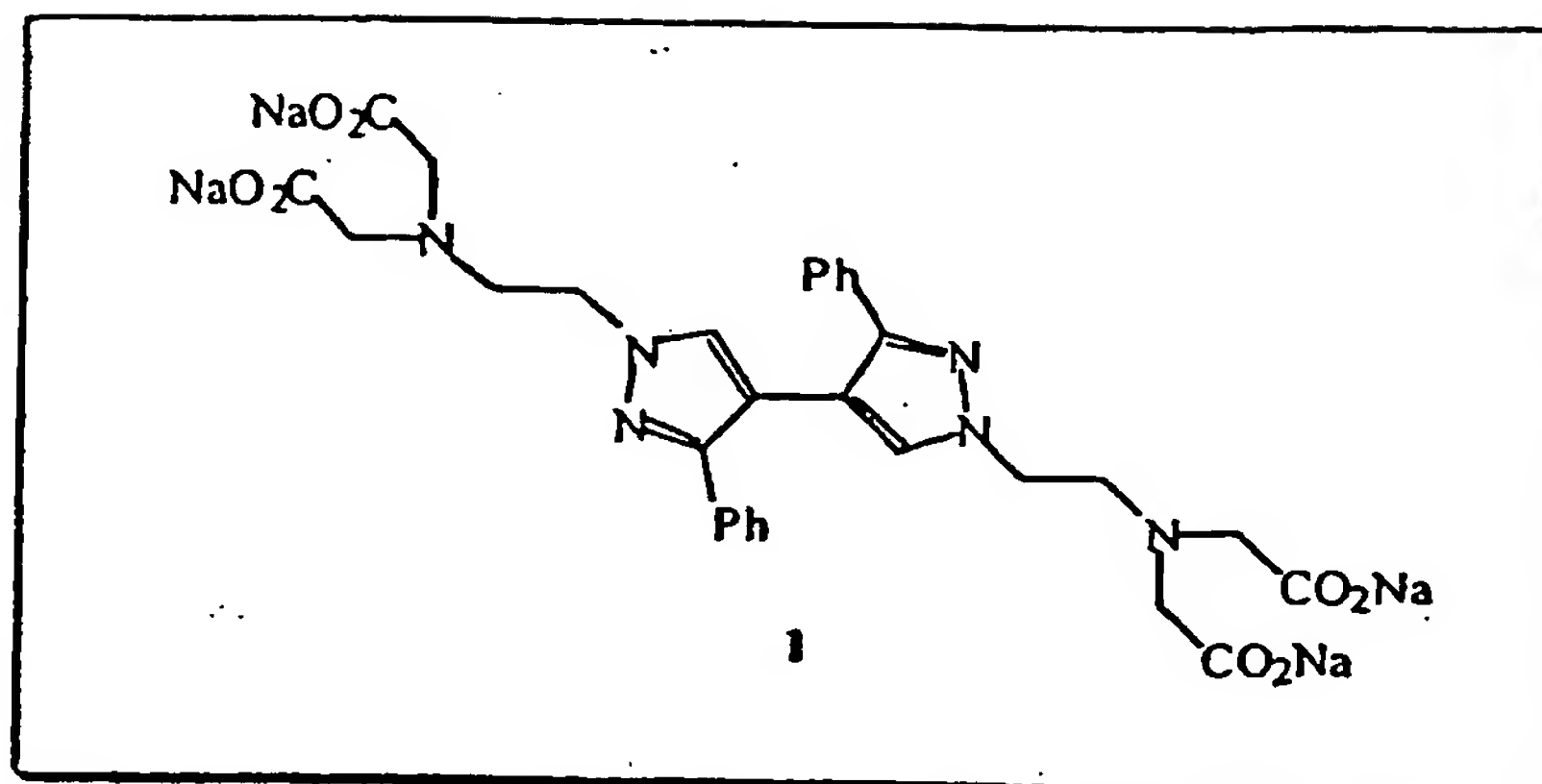
Fórmula A

A modo de ejemplo, y sin que por ello se entienda que limitan en modo alguno el ámbito de la presente invención, en la presente memoria descriptiva se presentan la síntesis de las siguientes complexonas:

Complexonas sintetizadas

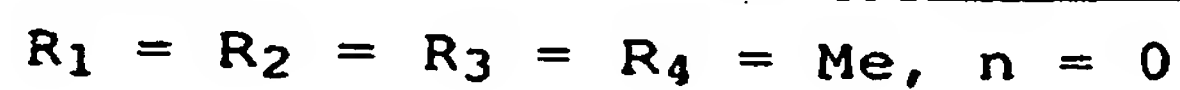
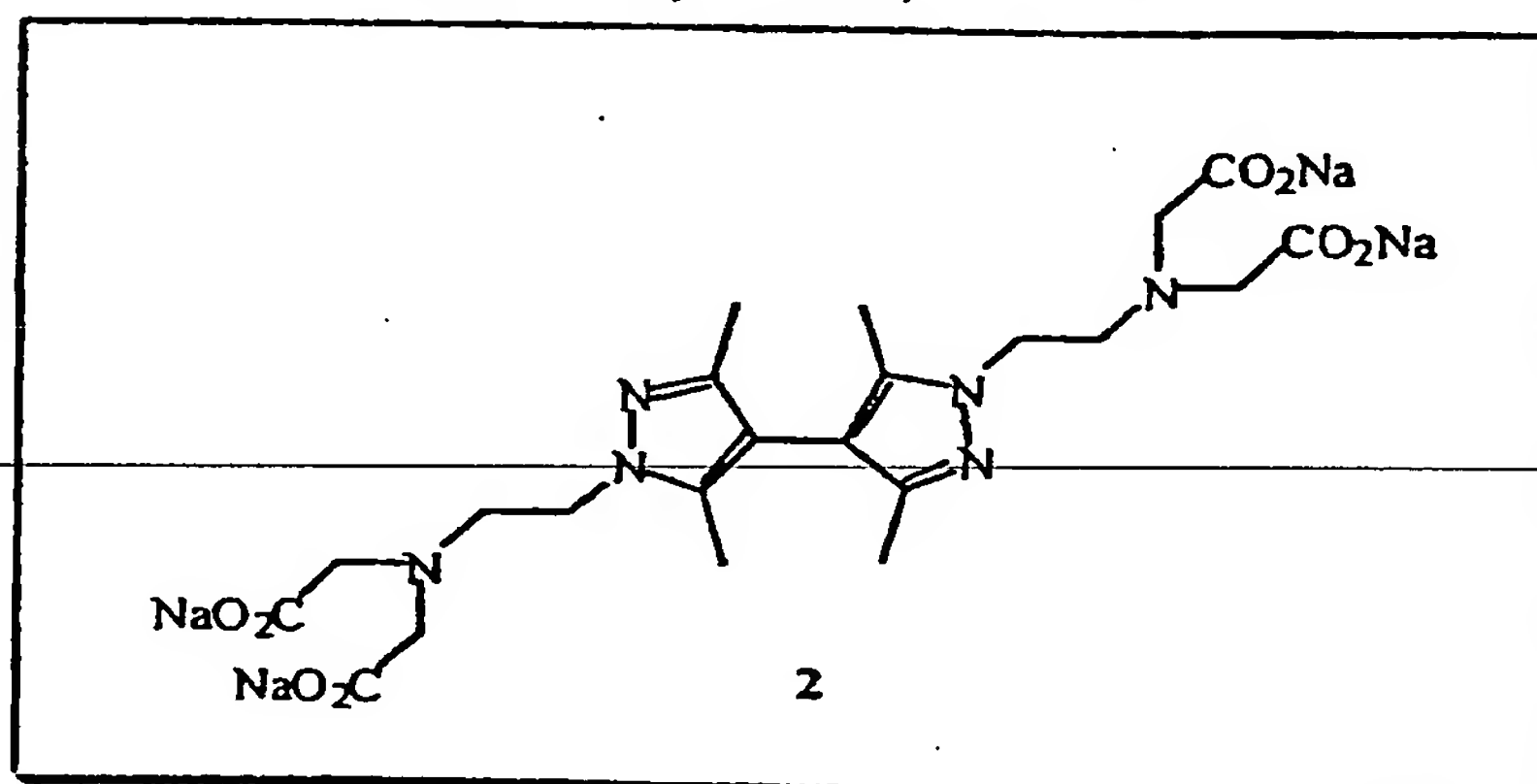
5

10



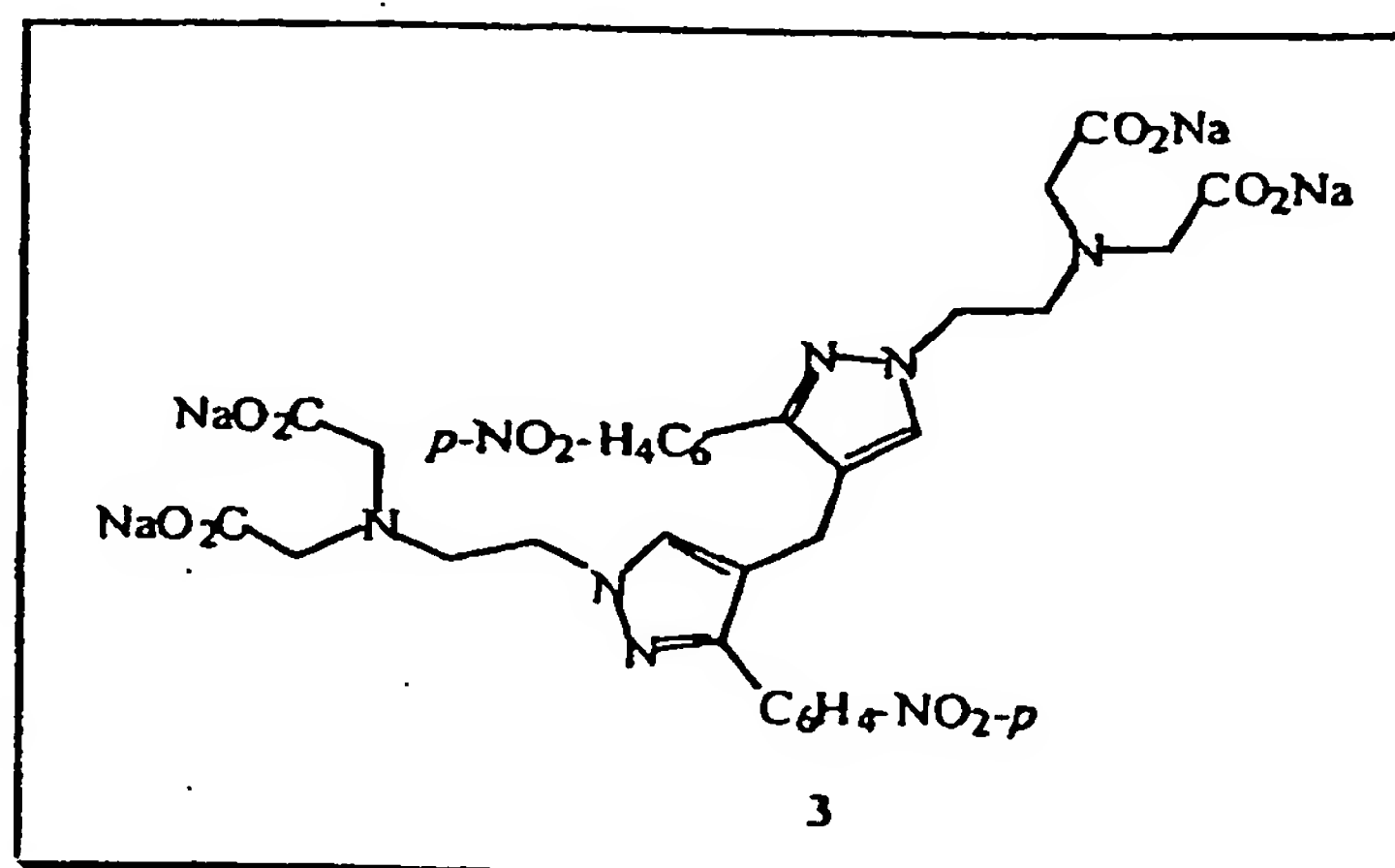
15

20

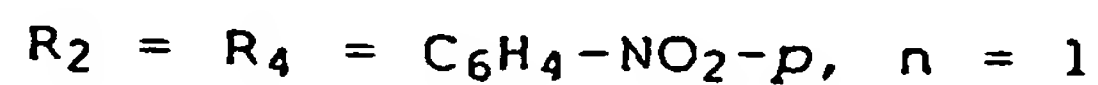


25

30



35

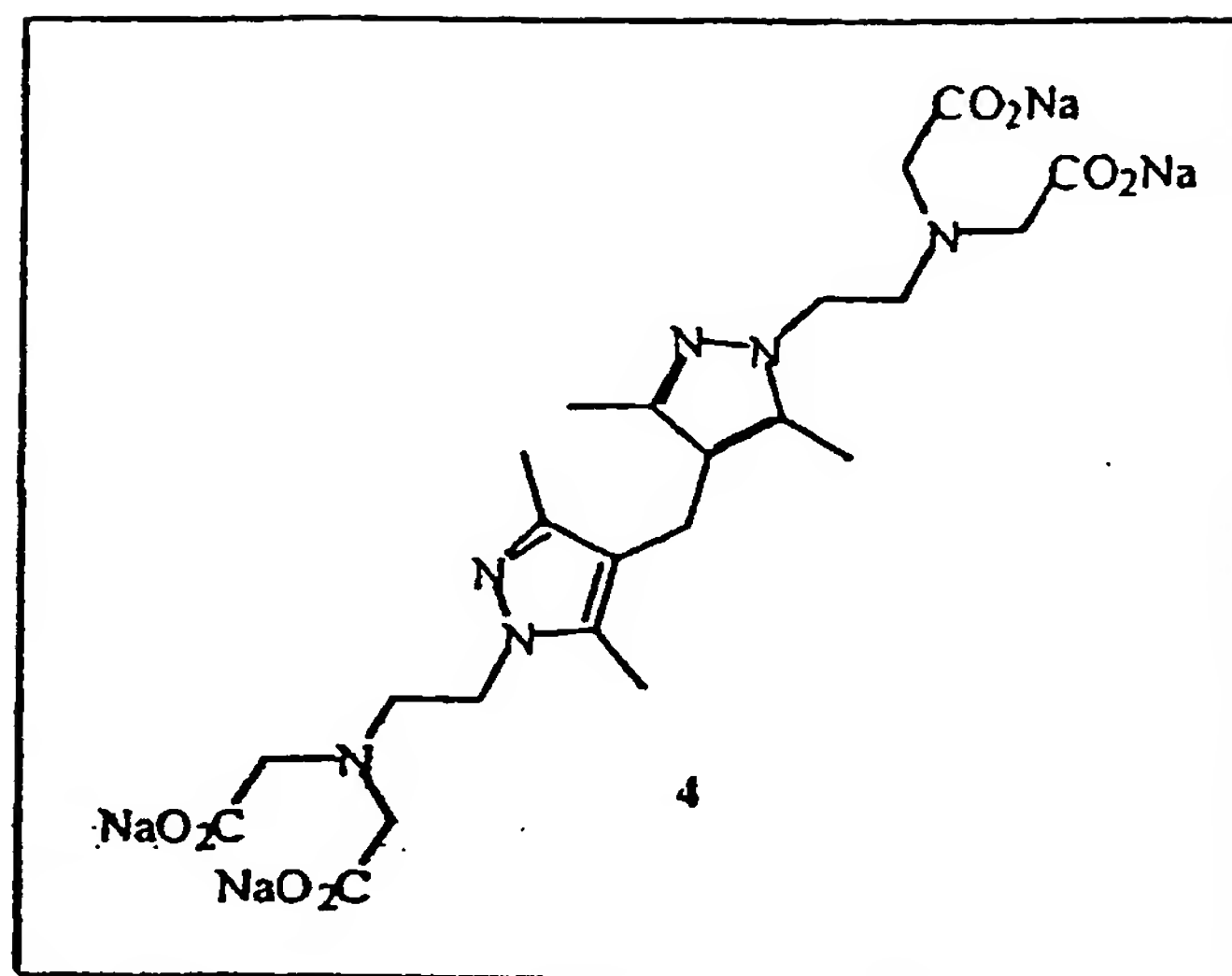


HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

4

5

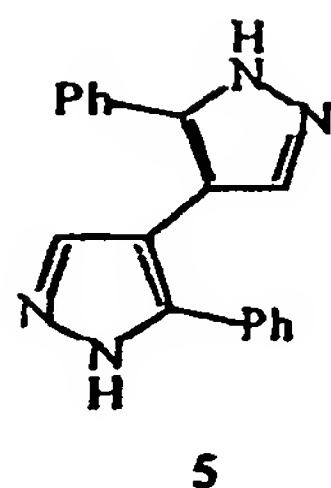
10



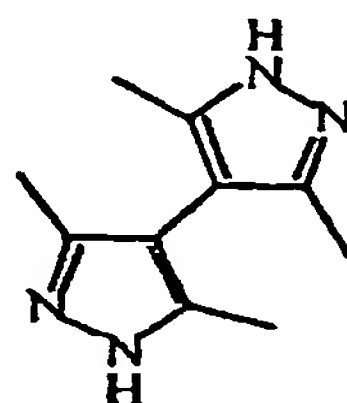
15

Biazoles precursores de las complexonas 1, 2 y 3

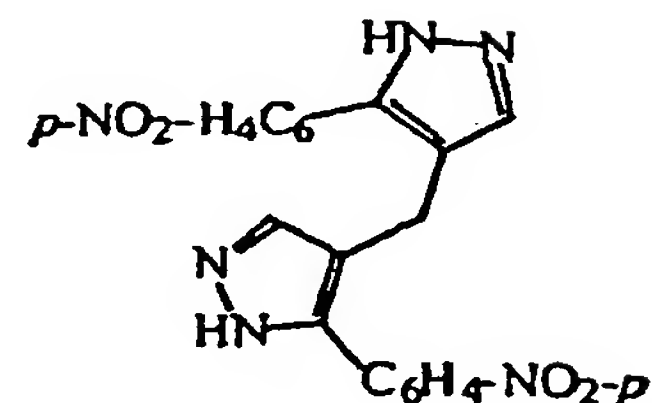
20



5



6



7

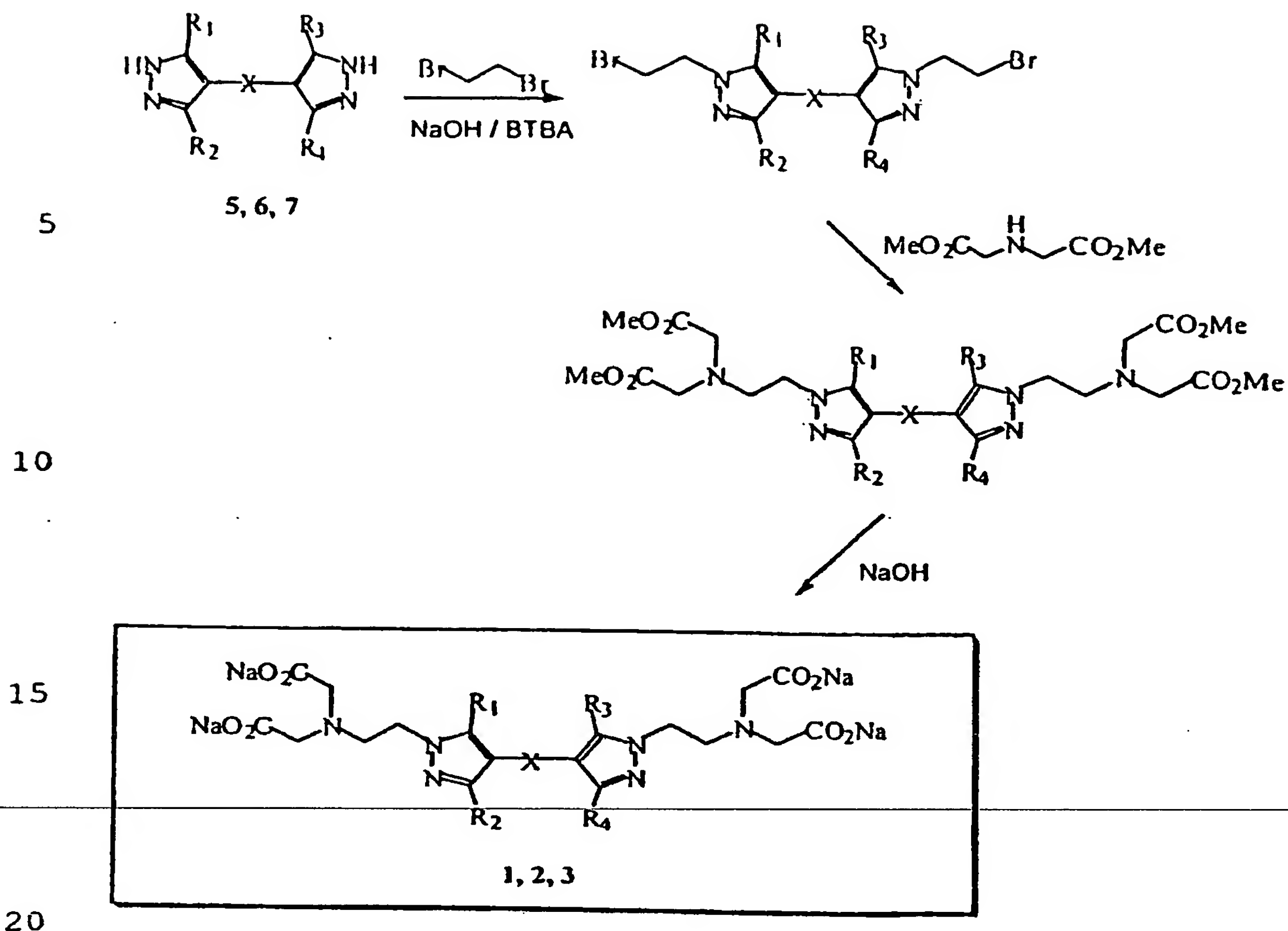
25

Las complexonas 1, 2 y 3 se han sintetizado a partir de 5, 6 y 7 según el siguiente esquema de reacciones (esquema 1):

30

35

5

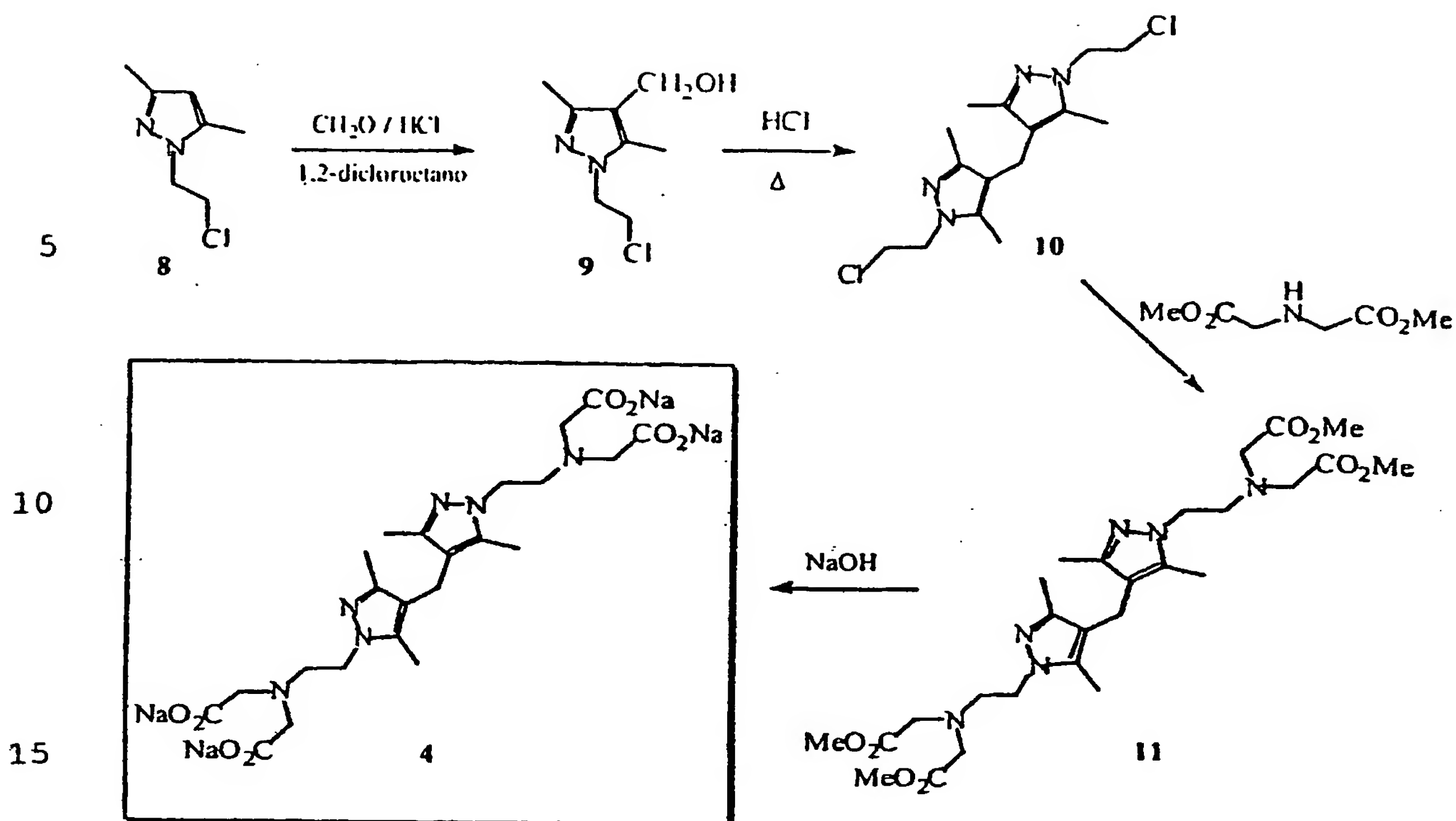


Esquema 1

25 Finalmente, la complexona 4 se ha obtenido partiendo de 1-cloroetil-3,5-dimetilprazol (8). El acoplamiento de dos unidades de 8 con paraformaldehído en medio ácido conduce a 9. La calefacción de 9 en medio HCl conc. conduce al bispirazol 10, que por reacción con iminodiacetato de metilo da lugar a 11. Por último, la hidrólisis básica de 11, al igual que en los casos anteriores, conduce a la complexona 4 (esquema 2).

30

35



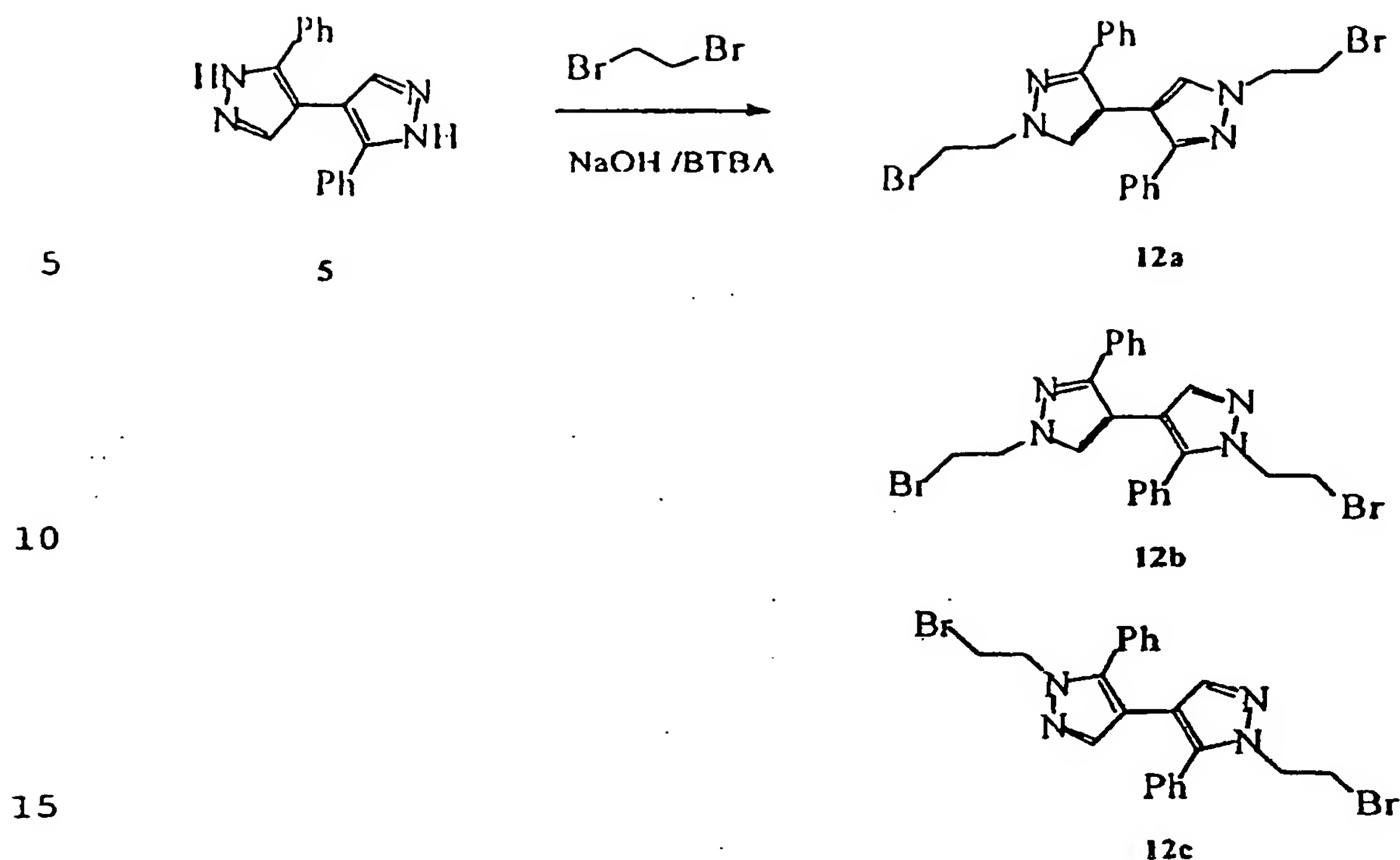
20

Esquema 2

1. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3'-difenil-4,4'-bipirazol-1,1'-diil)bis(etilenitrilo)]tetrakisacetato sódico (1)
- 25 1.1. Alquilación de 5 con dibromoetano. Síntesis de 1,1'-bis(2-bromoetil)-3,3'-difenil-4,4'-bipirazol (12a), 1,1'-bis(2-bromoetil)-3,5'-difenil-4,4'-bipirazol (12b) y 1,1'-bis(2-bromoetil)-5,5'-difenil-4,4'-bipirazol (12c).

30 En la reacción de alquilación de 5, empleando 1,2-dibromoetano en las condiciones experimentales que se describen a continuación, se han aislado los tres posibles regioisómeros (12a-c) como se representa en el esquema 3.

35



Esquema 3

Una mezcla de 2,2 g (7,69 mmol) de 5, 0,92 g (23,07 mmol) de NaOH, 62 mg (0,19 mmol) de BTBA, 23,13 g (123,04 mmol) de 1,2-dibromoetano y 1,5 mL de H₂O se calienta a reflujo durante 1 h y 30 min. A continuación, se deja enfriar, se añaden 50 mL de H₂O, se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica obtenida se deja secar sobre MgSO₄ anhidro. Se elimina el desecante por filtración y el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla CH₂Cl₂ / MeOH (98:2). Se obtienen, por orden de elución, 1,17 g (30%) de 12a como un sólido blanco (p.f 137-39 °C, EtOH), 0,69 g (18%) de 12b como un aceite amarillo y 0,25 g (6%) de 12c como un sólido blanco (p.f. 170-75 °C, CH₂Cl₂/Hexano).

1,1'-Bis(2-bromoetil)-3,3'-difenil-4,4'-bipirazol (12a):

IR (KBr): ν 1600, 1515, 1510, 1440, 1415, 1350, 1320, 1270, 1180, 950, 775, 720, 695 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,48 (4 H, m, aromáticos), 7,28 (2 H, m, H₅), 7,25-7,16 (6 H, m, aromáticos), 4,46 (4 H, t, $J = 6,2$ Hz, CH₂-N(Azol)), 3,74 (4 H, t, $J = 6,2$ Hz, CH₂-Br) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 150,6, 133,2, 131,5, 128,2, 127,5, 110,6, 53,6,

30,4 ppm.

Análisis elemental para $C_{22}H_{20}Br_2N_4$:

teórico: 52,81 %C; 4,04 %H; 11,20 %N

experimental: 53,03 %C; 4,23 %H; 11,08 %N

5

1,1'-Bis(2-bromoetil)-3,5'-difenil-4,4'-bipirazol (12b):

IR (KBr): ν 1495, 1445, 1305, 1215, 940, 760, 700 cm^{-1} .

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 (1 H, s, H_3), 7,44-7,38 (2 H, m, aromáticos), 7,31 (6 H, m, aromáticos), 7,13-7,08 (3 H, m, aromáticos y H_5), 4,36 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, $CH_2-N(Azol-H_5)$), 4,35 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, $CH_2-N(Azol-H_3)$), 3,67 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, $BrCH_2CH_2-N(Azol-H_3)$), 3,65 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz, $BrCH_2CH_2-N(Azol-H_5)$) ppm.

10

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150,6, 143,6, 141,5, 139,7, 133,3, 130,6, 129,9, 129,3, 128,6, 128,1, 127,7, 127,4, 112,2, 110,6, 53,4, 50,3, 30,3, 29,7 ppm.

15

1,1'-Bis(2-bromoetil)-5,5'-difenil-4,4'-bipirazol (12c):

IR (KBr): ν 1485, 1440, 1395, 1325, 1285, 1230, 970, 935, 860, 790, 750, 700, 630 cm^{-1} .

20

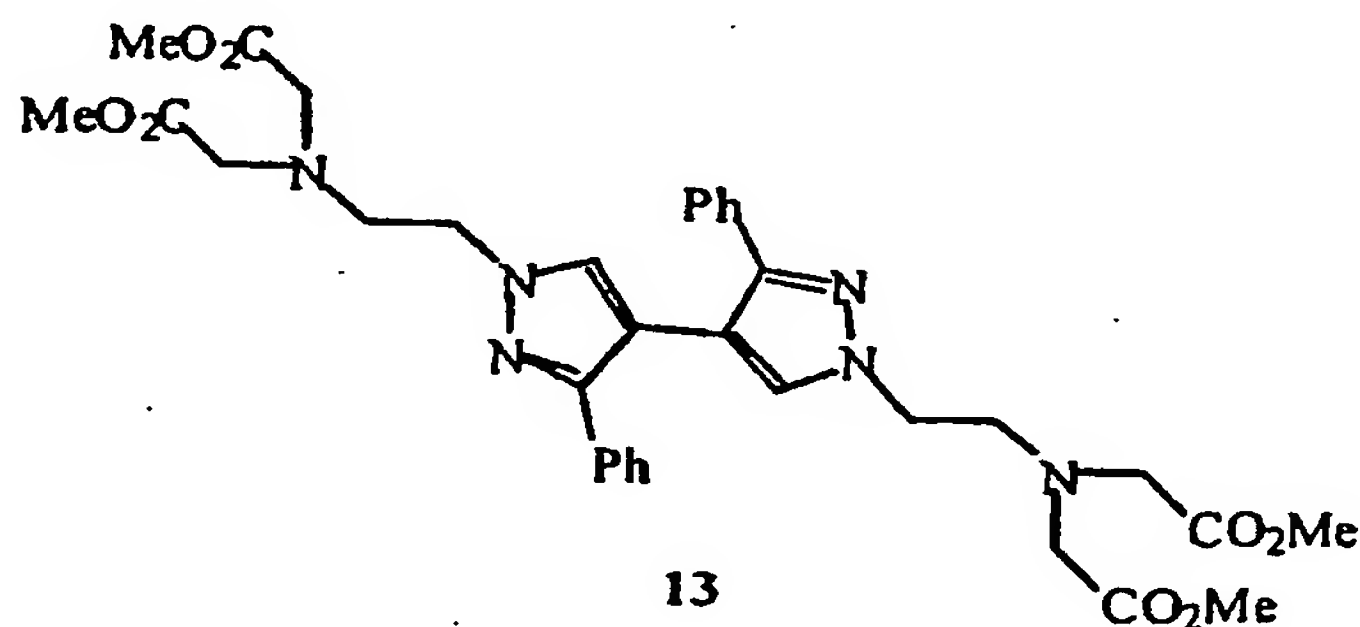
1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33-7,21 (8 H, m, aromáticos y H_3), 7,03-6,99 (4 H, m, aromáticos), 4,23 (4 H, t, $J = 6,9$ Hz, $CH_2-N(Azol)$), 3,56 (4 H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_2-Br) ppm.

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,8, 138,7, 129,9, 129,6, 128,7, 128,6, 112,2, 50,1, 29,3 ppm.

**1.2. Síntesis 2,2',2'',2'''-[(3,3'-difenil-4,4'-bipirazol-1,1'-diil)bis(etilennitri-
lo)]tetrakisacetato de metilo (13)**

25

30



13

Una mezcla de 1 g (2 mmol) de 12a y 1,29 g (8 mmol) de iminodiacetato de metilo se calienta a 110°C durante 8 h y 15 min. Seguidamente, se deja enfriar

35

y se añaden 50 mL de CH_2Cl_2 . Se filtra el sólido blanco formado ($\text{NH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me})_2 \cdot \text{HBr}$) y se lava con CH_2Cl_2 . A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 / MeOH (98:2). Se obtienen 0,84 g (65%) de 13 como un aceite incoloro.

IR (KBr): ν 1750, 1450, 1210, 1190, 1160 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,52-7,47 (4 H, m, aromáticos), 7,34 (2 H, s, H_5), 7,20-7,13 (6 H, m, aromáticos), 4,20 (4 H, t, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{Azol})$), 3,61 (12 H, s, CH_3), 3,45 (8 H, s, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$), 3,22 (4 H, t, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$) ppm.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 171,6, 149,7, 133,6, 131,7, 128,1, 127,3, 127,2, 110,8, 55,6, 54,9, 51,7, 51,5 ppm.

Análisis elemental para $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot \text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_{14}$ (13·2 pícrico):

teórico: 49,47 %C; 4,16 %H; 15,05 %N

experimental: 50,08 %C; 4,54 %H; 14,58 %N

1.3. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3'-difenil-4,4'-bipirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato sódico (1)

Una mezcla de 800 mg (1,21 mmol) de 13, 194 mg (4,85 mmol) de NaOH y 32,5 mL de H_2O (MQ) se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se calienta a 54 °C durante 5 h. Se deja enfriar y la fase acuosa se lava con CH_2Cl_2 . Seguidamente se elimina el H_2O a presión reducida y el sólido obtenido se seca a vacío. Se obtienen 772 mg (92%) de 1 como un sólido blanco.

IR (KBr): ν 2150, 1575, 1405 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, D_2O): δ 7,62 (2 H, s, H_5), 7,12 (10 H, s ancho, aromáticos), 4,20 (4 H, t, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{Azol})$), 3,12 (8 H, s, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Na}$), 3,01 (4 H, t, $\text{CH}_2\text{-N}$) ppm.

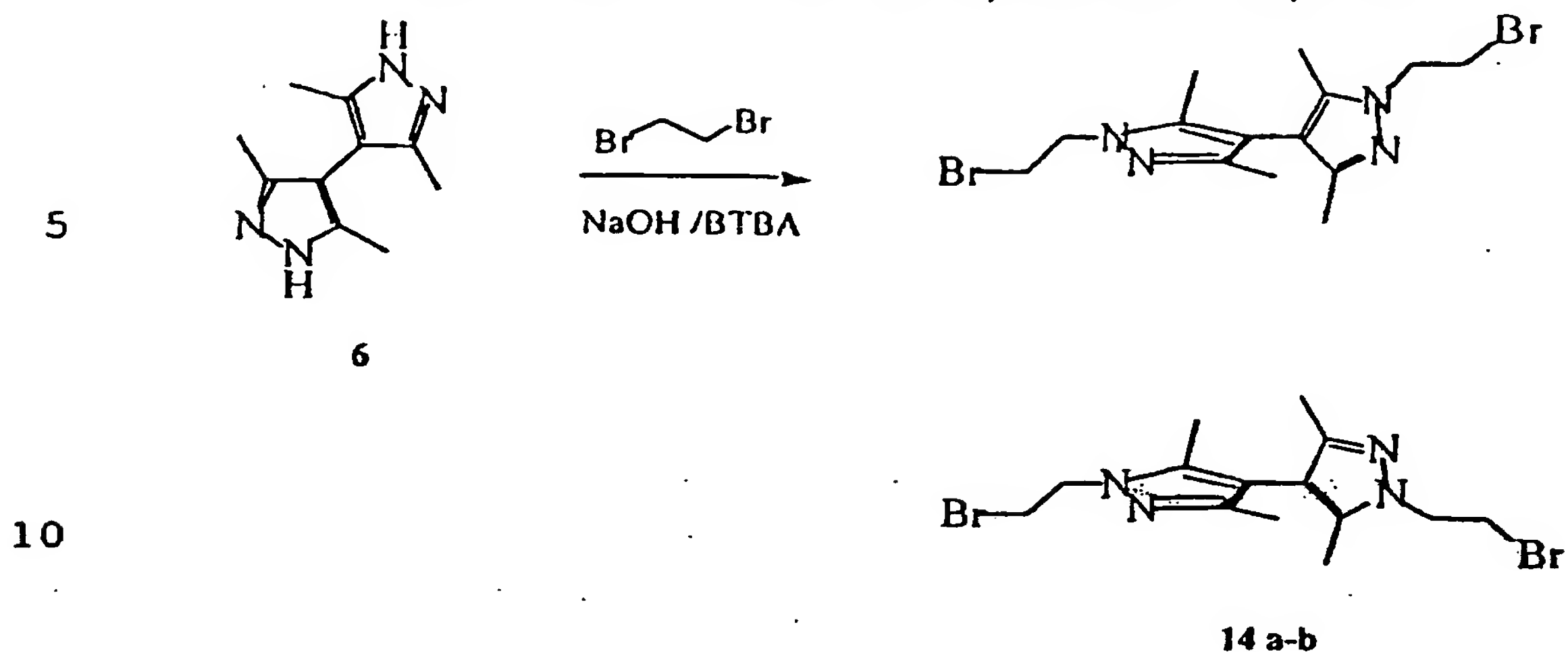
^{13}C -RMN (100 MHz, D_2O): δ 177,4, 149,4, 131,8, 131,3, 127,4, 126,9, 126,6, 109,6, 57,5, 53,4, 48,8, 48,6 ppm.

2. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-bipirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato sódico (2)

2.1. Síntesis de 1,1'-bis(2-bromoetil)-3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-bipirazol (14)

En la reacción de alquilación de 6, empleando 1,2-dibromoetano en las condiciones experimentales que se describen a continuación, se han aislado los

dos posibles atropisómeros **14 a-b** como se representa en el esquema 4.



Esquema 4

15 Una mezcla de 0,96 g (5,05 mmol) de **6**, 0,6 g (15,2 mmol) de NaOH, 40 mg (0,26 mmol) de BTBA, 15,03 g (80,4 mmol) de 1,2-dibromoetano y 1,5 mL de H₂O se calienta a reflujo durante 1 h. A continuación, se deja enfriar, se añaden 50 mL de H₂O, se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica obtenida se deja secar sobre MgSO₄ anhidro. Se elimina el desecante por filtración y el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla CH₂Cl₂ / MeOH (98:2). Se obtienen, por orden de elución, 0,22 g (11%, sólido amarillo (p.f. 112-14°C, Hexano); isómero mayoritario) y 0,15 g (8%, aceite amarillo; isómero minoritario) de **14a** y **14b**.

14a:

25 IR (KBr): ν 1735, 1620, 1540, 1500, 1460, 1435, 1400, 1310, 1270, 1130, 955, 900, 825, 720, 640 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,27 (4 H, t, J = 6, 7 Hz, CH₂-N(Azol)), 3,62, (4 H, t, J = 6,7 Hz, CH₂-Br), 1,98 (6 H, s, CH₃), 1,93 (6 H, s, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 147,6, 137,6, 109,7, 49,6, 30,2, 11,9, 9,7 ppm.

30 EM m/z (%): 404 (M⁺, 36), 296 (15), 229 (14), 190 (100), 107 (29).

Análisis elemental para C₁₄H₂₀Br₂N₄:

teórico: 41,60 %C; 5,00 %H; 13,86 %N

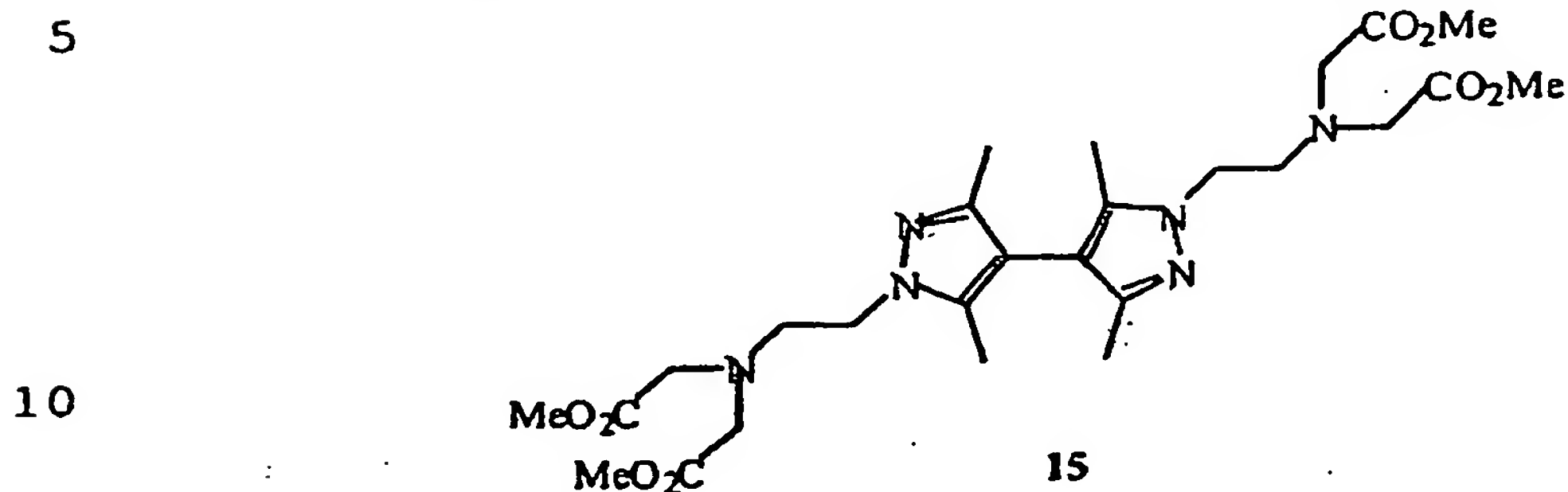
experimental: 42,08 %C; 5,11 %H; 13,77 %N

14b:

35 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 4,42 (4 H, t, J = 6, 4 Hz, CH₂-N(Azol)), 3,76, (4

H, t, $J = 6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 2,15 (6 H, s, CH_3), 1,98 (3 H, s, CH_3), 1,93 (3 H, s, CH_3) ppm.

2.2. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-bipirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato de metilo (15)



Una mezcla de 0,31 g (0,76 mmol) de 14a y 0,39 g (3,03 mmol) de iminodiacetato de metilo se calienta a 110°C durante 2 h. Seguidamente, se deja enfriar y se añaden 50 mL de CH_2Cl_2 . Se filtra el sólido blanco formado ($\text{NH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me})_2\cdot\text{HBr}$) y se lava con CH_2Cl_2 . A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla AcOEt / Hexano (1:1). Se obtienen 0,22 g (51%) de 15 como un aceite incoloro.

IR (película): ν 1735, 1420, 1200, 1020, 745 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,08 (4 H, t, $J = 6,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{Azol})$), 3,61 (12 H, s, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3,41 (8 H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3,09 (4 H, t, $J = 6,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,00 (6 H, s, CH_3), 1,95 (6 H, s, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 171,5, 147,1, 138,0, 110,0, 55,5, 54,5, 51,5, 48,4, 12,2, 9,8 ppm.

EM m/z (%): 564 (M^+ , 20), 187 (68), 174 (100), 146 (54), 128 (91).

2.3. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-bipirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato sódico (2)

Una mezcla de 800 mg (1,4 mmol) de 15, 224 mg (5,6 mmol) de NaOH y 38 mL de H_2O (MQ) se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 72 h. A continuación, la fase acuosa se lava con CH_2Cl_2 y seguidamente se elimina el H_2O a presión reducida. El sólido obtenido se seca a vacío. Se obtienen 768 mg (90%) de 2 como un sólido blanco.

IR (KBr): ν 1590, 1310 cm^{-1} .

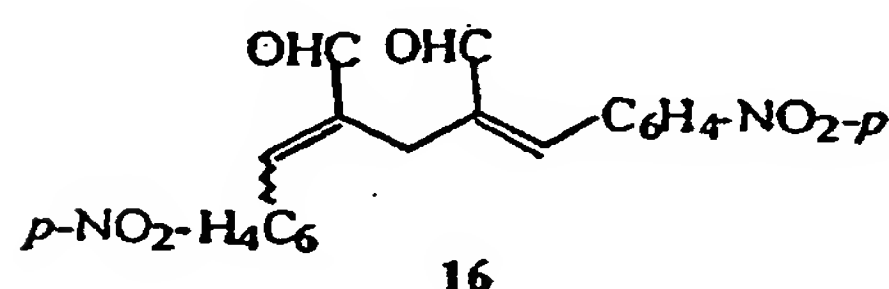
¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ 3,93 (4 H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₂-N(Azol)), 2,91, (8 H, s, CH₂CO₂Na), 2,68 (4 H, t *J* = 7,5 Hz, CH₂-N), 1,77 (6 H, s, CH₃), 1,69 (6 H, s, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, D₂O): δ 180,4 149,2, 141,2, 111,2, 60,4, 53,3, 48,2, 12,7, 10,8 ppm

3. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3'-bis(4-nitrofenil)-4,4'-metilenbispirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato sódico (3)

3.1. Síntesis de 4,4'-metilen-bis[5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol] (7)

Una mezcla de 4,53 g (30 mmol) de *p*-nitrobenzaldehído, 1,82 g (16 mmol) de 2-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-pirano, 2mL de AcOH, 3 mL de H₂O y 2 gotas de piperidina se calienta a reflujo durante 24 h. A continuación se decanta la fase acuosa sobrenadante y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla Hexano / AcOEt (85:15) obteniéndose 1,02 g (19%) de 16 como un sólido blanco (isómeros *E,E*; *E,Z*).



Isómero *E,E*:

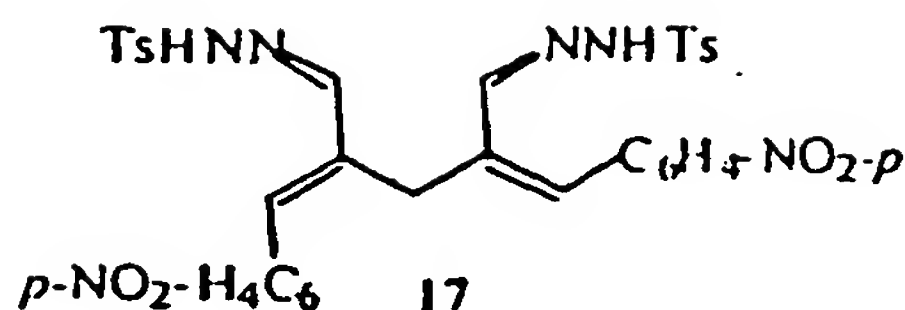
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 9,50 (2 H, s, CHO), 8,24 (4 H, d, *J* = 8,8 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,53 (4 H, d, *J* = 8,8 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,33 (2 H, s, CH=C), 3,73 (2 H, s, CH₂) ppm.

Isómero *E,Z*:

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 9,86 (1 H, s, CHO), 9,74 (1 H, s, CHO), 8,32 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 8,24 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,68-7,60 (4 H, 2 d, sistema AA'XX' aromáticos), 7,44 (1 H, s, CH=C), 7,40 (1 H, s, CH=C), 3,66 (2 H, s, CH₂) ppm.

MeOH se le añaden 1,53 g (4,18 mmol) del aldehído 16 (mezcla de isómeros *E,E*; *E,Z*) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h y 30 min. A continuación se deja enfriar y se filtra el sólido formado. Se obtienen 1,71 g (58%) de 17 como un sólido amarillo (único isómero *E,Z*).

13

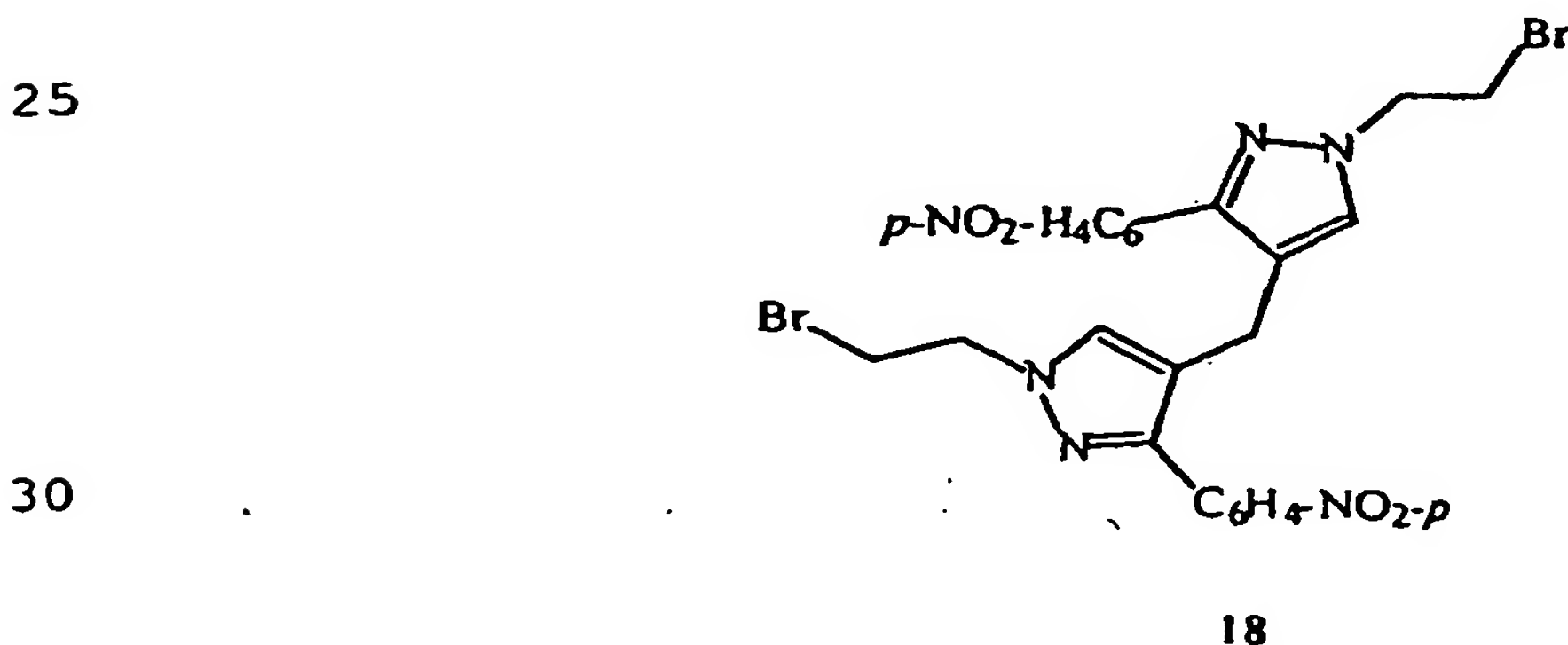


5 ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (4 H, d, *J* = 7,6 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 8,10 (2 H, d, *J* = 7,6 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,91 (1 H, s, CH=C), 7,73 (1 H, s, CH=C), 7,69 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,48-7,40 (4 H, 2 d, sistema AA'XX' aromáticos), 7,32 (2 H, d, *J* = 8,3 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,17 (1 H, s, CH=N), 7,13-7,06 (4 H, 2 d, sistema AA'XX' aromáticos), 6,31 (1 H, s, CH=N), 3,48 (2 H, s, CH₂), 2,26 (3 H, s, CH₃), 2,09 (3 H, s, CH₃) ppm.

15 Una mezcla de 3,17 g (4,51 mmol) de 17, 1,1 g (20,3 mmol) de MeONa y 7 mL de trietilenglicol se calienta a 100°C durante 2h. Seguidamente, el crudo de reacción se deja enfriar y se vierte sobre H₂O-hielo y 3 mL de AcOH. Se filtra el sólido formado y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ y luego con H₂O. A continuación se disuelve en MeOH y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 0,56 g (33%) de 7 como un sólido marrón (se aislan 1,2 g de material polimérico).

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,21 (4 H, d, *J* = 8,8 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,87 (4 H, d, *J* = 8,8 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,46 (2 H, s, H₃), 4,09 (2H, s, CH₂) ppm.

3.2. Síntesis 4,4'-metilen-bis[1-(2-bromoetil)-3-(4-nitrofenil)pirazol] (18)



35 Una mezcla de 575 mg (1,47 mmol) de 7, 176 mg (4,41 mmol) de NaOH, 12 mg (0,037 mmol) de BTBA, 2 mL (23,52 mmol) de 1,2-dibromoetano y 0,5 mL de H₂O se calienta a reflujo durante 2 h. A continuación, se deja enfriar, se

añaden 10 mL de H₂O, se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica obtenida se deja secar sobre MgSO₄ anhidro. Se elimina el desecante por filtración y el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla Hexano / AcOEt (1:1).

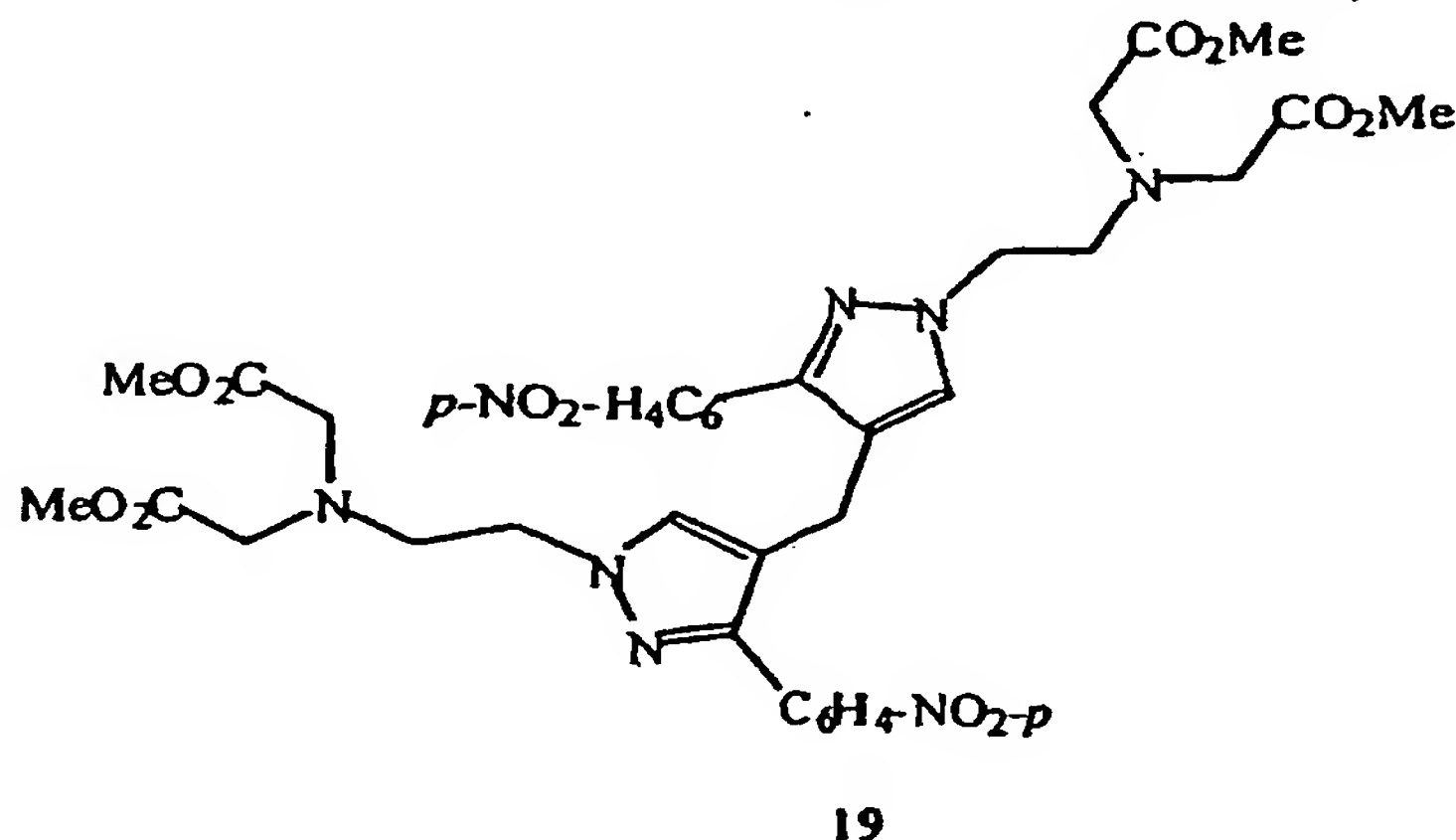
Se obtienen 115 mg (13%) de 18 como un sólido blanco. Por otro lado, se aislaron 64 mg de un compuesto que se podría identificar como 4,4'-metilen-bis[1-(2-bromoetil)-5-(4-nitrofenil)pirazol] y 13 mg que podrían corresponder 4,4'-metilen-3,5'-bis(4-nitrofenil)-bis[1-(2-bromoetil)pirazol] cuya purificación no fue posible.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (4 H, d, *J* = 8,9 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,80 (4 H, d, *J* = 6,0 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,28 (2 H, s, H₅), 4,49 (4 H, t, *J* = 6 Hz, CH₂-N(Azol)), 3,76 (4 H, t, *J* = 6,0 Hz, CH₂-Br) ppm.

3.3. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3'-bis(4-nitrofenil)-4,4'-metilenbispirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato de metilo (19)

15

20



25

Una mezcla de 33 mg (0,055 mmol) de 18 y 39 mg (0,24 mmol) de iminodiacetato de metilo se calienta a 110°C durante 5 h. Seguidamente, se deja enfriar y se añaden 10 mL de CH₂Cl₂. Se filtra el sólido blanco formado (NH(CH₂CO₂Me)₂·HBr) y se lava con CH₂Cl₂. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla CH₂Cl₂ / EtOH (99:1). Se obtienen 28 mg (67%) de 19 como un aceite amarillo.

30

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (4 H, d, *J* = 8,9 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,79 (4 H, d, *J* = 8,7 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,38 (2 H, s, H₅), 4,22 (4 H, t, CH₂-N(Azol)), 4,02 (2 H, s, CH₂), 3,66 (12 H, s, OCH₃), 3,46 (8 H, s, CH₂CO₂CH₃), 3,22 (4 H, t, CH₂-Br) ppm.

35

3.4. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3'-bis(4-nitrofenil)-4,4'-metilenbispirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato sódico (3)

Una mezcla de 28 mg (0,037 mmol) de 19, 6 mg (0,148 mmol) de NaOH y 1 mL de H₂O (MQ) se calienta a 60 °C durante 31 h. Se deja enfriar, se añaden 2 mL de H₂O (MQ) y la fase acuosa se lava con CH₂Cl₂. Seguidamente se elimina el H₂O a presión reducida y el sólido obtenido se seca a vacío. Se obtienen 23 mg (78%) de 3 como un sólido amarillo.

¹H-RMN (200 MHz, D₂O): δ 8,06 (4 H, d, J = 8,7 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 7,52 (2 H, s, H₅), 7,39 (4 H, d, J = 8,7 Hz, sistema AA'XX' aromáticos), 4,11 (4 H, t, CH₂-N(Azol)), 3,98 (2 H, s, CH₂), 3,08 (8 H, s, CH₂CO₂Na), 2,84 (4 H, t, CH₂N) ppm.

4. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-metilenbispirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato sódico (4)

4.1. Síntesis de 1-(2-cloroetil)-4-hidroximetil-3,5-dimetilpirazol (9)

A una disolución de 1,0 g (6,3 mmol) de 8 y 0,23 g de paraformaldehído en 5 mL de 1,2-dicloroetano se le hace pasar una corriente gaseosa de HCl durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Seguidamente, se añaden 5 mL de HCl cc y 25 mL de H₂O. La mezcla de reacción se neutraliza con Na₂CO₃, se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se deja secar sobre MgSO₄. Se elimina el desecante por filtración y el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por recristalización obteniéndose 763 mg (67%) de 9 como un sólido blanco (p.f. 95-7 °C, CH₂Cl₂/Hexano).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,47 (2 H, s ancho, CH₂O), 4,25 (2 H, t, J = 6,4 Hz, CH₂-N(Azol)), 3,84 (2 H, t, J = 6,3 Hz, CH₂Cl), 2,28 (3 H, s, CH₃), 2,24 (3 H, s, CH₃) ppm.

4.2. Síntesis de 4,4'-metilen-bis[1-(2-cloroetil)-3,5-dimetilpirazol] (10)

Una suspensión de 990 mg (5,25 mmol) del alcohol 9 en 0,5 mL de HCl cc se calienta a reflujo durante 1 h. A continuación se deja enfriar y se añaden 10 mL de H₂O y la mezcla de reacción se neutraliza con Na₂CO₃. Se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se deja secar sobre MgSO₄. Se elimina el desecante por filtración y el disolvente a presión reducida. Se obtienen 680 mg (79 %) de 10 un sólido blanco (p.f. 99-101 °C, CH₂Cl₂ / Hexano).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 4,23 (4 H, t, J = 6,2 Hz, CH₂-N), 3,80 (4 H, t, J = 6,2 Hz, CH₂Cl), 3,39 (2 H, s, CH₂), 2,10 (6 H, s, CH₃), 2,03 (6 H, s, CH₃) ppm.

4.3 Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-metilenbispirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato de metilo (11)

Una mezcla de 340 mg (1,03 mmol) de 10 y 733 mg (4,55 mmol) de iminodiacetato de metilo se calienta a 110°C durante 24 h. Seguidamente, se deja enfriar y se añaden 10 mL de CH₂Cl₂. Se filtra el sólido blanco formado (NH(CH₂CO₂Me)₂·HBr) y se lava con CH₂Cl₂. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla CH₂Cl₂ / EtOH (98:2). Se obtienen 118 mg (20%) de 11 como un aceite amarillo.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 3,95 (4 H, t, J = 6,5 Hz, CH₂-N(Azol)), 3,57 (12 H, s, OCH₃), 3,41 (8 H, s, CH₂CO₂Me), 3,27 (2 H, s, CH₂), 2,90 (4 H, t, J = 6,6 Hz, CH₂-N), 2,05 (6 H, s, CH₃), 1,86 (6 H, s, CH₃) ppm.

4.4. Síntesis de 2,2',2'',2'''-[(3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-metilenbispirazol-1,1'-diil)bis(etilennitrilo)]tetrakisacetato sódico (4)

Una mezcla de 81 mg (0,14 mmol) de 11, 22,5 mg (0,56 mmol) de NaOH y 3 mL de H₂O (MQ) se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se añaden 2 mL de H₂O (MQ) y la fase acuosa se lava con CH₂Cl₂. Seguidamente se elimina el H₂O a presión reducida y el sólido obtenido se seca a vacío. Se obtienen 80 mg (94%) de 4 como un sólido blanco.

¹H-RMN (200 MHz, D₂O): δ 4,02 (4 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂-N(Azol)), 3,36 (2 H, s, CH₂), 3,14 (8 H, s, CH₂CO₂Na), 2,79 (4 H, t, J = 7,3 Hz, CH₂-N), 2,05 (6 H, s, CH₃), 1,84 (6 H, s, CH₃) ppm.

5. Estudios espectrofotométricos de quelación con Gd(III)

Se han llevado a cabo estudios espectrofotométricos de quelación de diferentes complexonas 1-4 y EDTA con Gd(III) a partir de los cuales se pueden calcular las constantes aparentes de afinidad (K'_{af}) de las complexonas con Gd(III). Se ha empleado un espectrofotómetro de microplacas Molecular Devices SPECTRA Mac 340. PC, midiendo la absorbancia del indicador metalocrómico ArsenazolIII a una longitud de onda λ = 680 nm.

Las determinaciones se basan en la monitorización de la variación de la concentración de complejo ArsIII-Gd(III) (ε = 1,1 x 10⁴ M⁻¹) presente en el medio, en titulaciones con Gd(III) llevadas a cabo en presencia y ausencia de la complexona. las medidas se realizaron en microplacas de 96 pocillos a una

temperatura de 25 °C. Las condiciones experimentales se eligieron en base a las descritas por Scarpa. Se prepararon distintas disoluciones de ArslII 0,1 mM, 100 mM NH₄Cl y 20 mM Hepes (pH final ~ 6,7). Las titulaciones se llevaron a cabo añadiendo cantidades crecientes de GdCl₃ hasta alcanzar una concentración final de Gd(III) 300 µM. Los valores obtenidos son:

Complexona	K' _{st} (M ⁻¹)
1	52±17
2	30±10
3	253±66
4	307±60
EDTA	2664±227

6. Determinación de relajatividades

Los tiempos de relajación de los protones del agua, se han determinado por ¹H RMN (25 °C, pH = 7,3) a 8,74 Teslas, en un espectrómetro Bruker AM-360. T₁ se ha determinado empleando la siguiente secuencia de inversión-recuperación:

$$D1-180^{\circ}-\tau-90^{\circ}-Aq$$

T₂ se ha medido con la secuencia de Carr-Purcell-Maiboom-Gill:

$$D1-90^{\circ}(PH1)-[\tau-180^{\circ}(PH2)-\tau]_n-Aq$$

En ambos casos se emplearon al menos 13 valores diferentes de τ . Con cada muestra se realizaron tres medidas de T₁ o T₂.

El procedimiento que se siguió consistió en preparar disoluciones de los compuestos 1-4 y EDTA 5 mM, Tris/HCl 100 mM, NaCl 155 mM, en ausencia y presencia de Gd(III) 0,5 mM para el caso de las complexonas 1-4, y Gd(III) 5 mM para el EDTA.

Los valores de relajatividad R₁ y R₂, se calcularon de acuerdo con la expresión:

$$R_{1(2)} = \frac{\Delta 1/T_{1(2)}}{[M]}$$

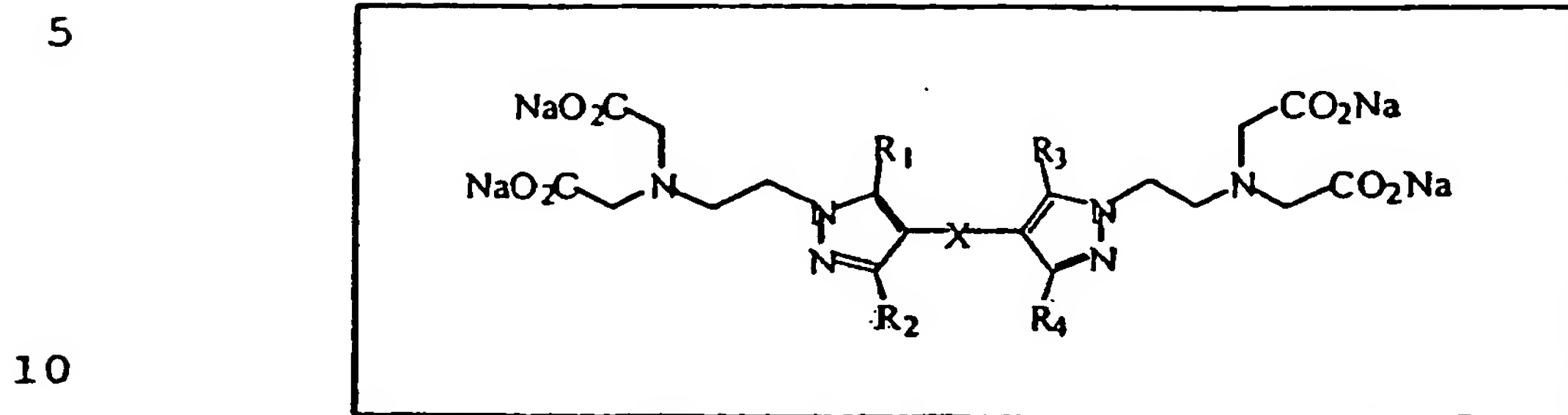
donde $\Delta 1/T_{1(2)}$ es la diferencia que existe entre los tiempos de relajación medidos en ausencia y presencia de Gd(III), y [M] es la concentración molar del metal empleada en la determinación.

En la siguiente tabla, se encuentran recogidos los valores de relajatividad obtenidos en las distintas determinaciones.

Complexona	$R_1 \text{ (s}^{-1}\text{M}^{-1}\text{)}$	$R_2 \text{ (s}^{-1}\text{M}^{-1}\text{)}$
1	1901,72	7335,07
2	8599,78	12889,33
3	4254,49	50355,76
4	10483,96	19973,48
EDTA	5204,39	13242,05

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Un compuesto de Fórmula General A



FORMULA A

15 donde los radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , tienen los valores conocidos universalmente en la formulación de la química orgánica; que se puede emplear para la preparación de quelatos útiles como agentes de contraste en el diagnóstico por imagen.

20 2.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X en la Fórmula A es $(CH_2)_n$.

3.- El compuesto de la Reivindicación 2, en donde n es 0.

25 4.- El compuesto de la Reivindicación 2, en donde n es 1.

5.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X en la Fórmula A es CH_2OCH_2 .

30 6.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X en la Fórmula A es CH_2NHCH_2 .

35 7.- Un procedimiento para la obtención del compuesto de Fórmula general A, de la Reivindicación 1, que se caracteriza porque se hace reaccionar un biazol con 1,2-dibromoetano en presencia de BTBA e hidróxido de sodio, para obtener su correspondiente derivado alquilado, que posteriormente se hace

reaccionar con iminodiacetato de metilo, sintetizando el correspondiente éster metílico que a su vez reacciona con hidróxido sódico en presencia de agua, para conseguir la sal sódica deseada.

- 5 8.- Un procedimiento para la obtención del compuesto de Fórmula general A, de la Reivindicación 1, que se caracteriza porque se hace reaccionar 1-cloroetil-3,5-dimetiliprazol con paraformaldehído en medio ácido, calentándose a continuación la mezcla de reacción, en presencia de ácido clorhídrico, para obtener el correspondiente bispirazol, el cual, a su vez, se hace reaccionar con
10 iminodiacetato de metilo para obtener el correspondiente compuesto éster metílico, cuya hidrólisis en medio básico da la sal sódica deseada.

- 9.- Los complejos de los compuestos de la Reivindicación 1 con metales de transición y lantánidos.

15

- 10.- Los complejos de la Reivindicación 9, en donde el metal a complejar es el Gadolinio.

- 11.- Los complejos de la Reivindicación 9, en donde el metal a
20 complejar es el Disprosio.

- 12.- La utilización clínica, de los compuestos de la Reivindicación 1 y sus correspondientes complejos, en el diagnóstico por imagen.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 02/00031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7: C07D 231/12, A61K 49/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9641797 A (UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA Y CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 27.12.1996, the whole document	1-12
A	LÓPEZ, P. : N-2-(azol-1 (2)- yl) ethyliminodiacetic acids: a novel series of Gd (III) chelators as T2 relaxation agents for magnetic resonance Imaging. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 1999. vol. 7 pages 517-527, page 517-518	1-12
A	VAN BERKEL, P.M. et al: Metal uptake by bidentate and tridentate pyrazole containing ligands immobilized onto poly (glycidyl methacrylate co-ethylene glycol dimethacrylate). European Polymer Journal. 1992, vol. 28, n° 7, pages 747-754, page 748	1-12
A	VELI-MATTI MUKKALA et al: New 2,2' bipyridine derivatives and their luminiscence properties with Europium (III) and Terbium (III) ions. Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pages 1578-1592, compuestos 75-94.	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2002 (30.04.02)

Date of mailing of the international search report

21 MAY 2002 21.05.02

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 02/00031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9641797 A	27.12.1996	CA 2197297 A EP 790241 A ES 2094101 A	27.12.1996 20.08.1997 01.01.1997
-----	-----	-----	-----

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 231/12, A61K 49/10

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 9641797 A (UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA Y CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 27.12.1996, todo el documento.	1-12
A	LÓPEZ, P. : N-2-(azol-1 (2)- yl) ethyliminodiacetic acids: a novel series of Gd (III) chelators as T2 relaxation agents for magnetic resonance Imaging. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1999, vol. 7 páginas 517-527, página 517-518.	1-12
A	VAN BERKEL, P.M. et al: Metal uptake by bidentate and tridentate pyrazole containing ligands immobilized onto poly (glycidyl methacrylate co-ethylene glycol dimethacrylate). European Polymer Journal. 1992, vol. 28, n° 7, páginas 747-754, página 748.	1-12
A	VELI-MATTI MUKKALA et al: New 2,2' bipyridine derivatives and their luminiscence properties with Europium (III) and Terbium (III) ions. Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, páginas 1578-1592, compuestos 75-94.	1-12

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 30 abril 2002 (30.04.2002)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

21 MAY 2002 21.05.02

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Funcionario autorizado

C/Panamá,1, 28071-Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304

Hortensia AYLAGAS

n° de teléfono + 34 91 34 95475

Informacion relativa a miembros de familias de patentes

PCT/ES 02/00031

Formulario PCT/ISA/210 (anexo-familias de patentes) (julio 1998)